

DIE MYOKARDIALE EXTRAKTION VON GLUCOSE,
LACTAT, PYRUVAT, NICHT VERESTERTEN FETTSÄUREN,
 β -HYDROXYBUTYRAT UND ACETACETAT UNTER
DEM EINFLUSS VON METRIFUDIL BEIM MENSCHEN

Peter Harms

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555615_0089

Aus dem Deutschen Herzzentrum München des Freistaates Bayern
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
Direktor: Prof. Dr. med. W. Rudolph

DIE MYOKARDIALE EXTRAKTION VON GLUCOSE , LACTAT ,
PYRUVAT , NICHT VERESTERTEN FETTSÄUREN , β -HYDROXY-
BUTYRAT UND ACETACETAT UNTER DEM EINFLUSS VON
METRIFUDIL BEIM MENSCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Harms
aus
Beuthen

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med W. Rudolph

Mitberichterstatter: Dr. med Joachim Jehle

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.2.1977



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. METHODIK	5
I. Untersuchungsgut	5
II. Blutgewinnung	5
III. Untersuchungsmethoden	6
Glucosebestimmung	6
Lactatbestimmung	6
Pyruvatbestimmung	7
Nicht veresterte Fettsäuren	7
β-Hydroxybutyratbestimmung	8
Acetacetatbestimmung	9
IV. Definition und Berechnung	9
C. ERGEBNISSE	11
I. Kohlenhydrate	11
Glucose	11
Lactat	13
Pyruvat	15
II. Nicht veresterte Fettsäuren	17
III. β-Hydroxybuttersäure	19
IV. Acetacetat	21
V. Gesamtsauerstoffextraktionsquotient	23
D. DISKUSSION	25
I. Kohlenhydrate	25
II. Fettstoffwechsel	31
III. Gesamtsauerstoffextraktionsquotient	36
E. ZUSAMMENFASSUNG	37
LITERATURVERZEICHNIS	39

A. EINLEITUNG

Das Ziel einer Therapie der coronaren Herz-
erkrankung ist es, die Sauerstoffversorgung
im ischämischen Bezirk zu verbessern.

Gute Erfolge versprechen verschiedene oper-
ative Verfahren, die entweder durch unmittel-
bare Beseitigung (z.B. Endarterektomie)
oder Umgehung der Stenose (aorto-coronar-
venöser bypass) eine verbesserte Sauerstoff-
versorgung des ischämischen Herzmuskelbezirkes
bewirken sollen. Derartige Eingriffe dürften
vorläufig allerdings nur für einen kleinen Teil
der Patienten in Frage kommen.

Die stark ansteigende Zahl der coronaren Herz-
erkrankungen sowie Veränderungen der Myocard-
gefäße, die chirurgisch nicht therapiert werden
können, rückte die konservative Behandlung mit
sogenannten Coronardilatatoren in den Vorder-
grund.

Für einen Coronardilatator stellte man folgende
Kriterien auf:

Die Dilatation muß in einem größeren Dosisbe-
reich ausreichend coronarspezifisch sein. Sie
muß intensiv sein und über einen längeren Zeit-
raum anhalten. Weiterhin darf der Sauerstoffver-
brauch des Myocards durch das Präparat nicht
wesentlich gesteigert werden (1).

Die heutigen Kenntnisse über die Pathophysi-
ologie der Coronarzirkulation führen zu der
Annahme, daß gut ausgebildete interarterielle
Gefäßkollateralen dem Herzen einen gewissen
Schutz vor den Folgen eines plötzlichen Coronar-
verschlusses geben (2).

Bald schon zeigte sich, daß die an Tieren und Coronargesunden erhaltenen Befunde bei Patienten mit coronaren Herzerkrankungen durch die bisher in der Therapie eingesetzten Coronardilatoren nicht reproduzierbar waren.

Bei parenteraler Gabe war die Wirkung für eine Collateralenausbildung zu kurz und eine orale Wirksamkeit konnte nicht immer gesichert werden.

Das Adenosinderivat Metrifudil stellt einen Coronardilatator dar, der sowohl parenteral wirksam ist wie auch oral über einen längeren Zeitraum zu einer Erweiterung der Coronargefäße führt.

Während die Bedeutung der Coronardilatoren für die Hämodynamik und ihre Wirkung auf den myocardialen Sauerstoffverbrauch recht gut bekannt ist, liegt in der Literatur nur eine verhältnismäßig begrenzte Anzahl von Untersuchungen über die Wirkung der Coronardilatoren auf den Stoffwechsel des Herzmuskels vor.

Auf Grund von Tierexperimenten und Untersuchungen am Menschen hat sich ergeben, daß die coronardilatierende Wirkung von Metrifudil und den meisten anderen Coronardilatoren mit einer mehr oder minder starken Beeinflussung der Stoffwechselvorgänge am Herzmuskel einhergehen.

So berichtet Rudolph bei der Untersuchung des Coronardilatators Hexobendin über eine Erhöhung der Glucose AVD. Auch der Anstieg des Sauerstoffextraktionsquotienten deutet auf eine erhöhte Aufnahme unter dem Pharmakon hin.

Bei Tierversuchen mit Adenosin, der Grundsubstanz von Metrifudil, fand K R A U P P bei einer mittleren arteriellen Glucosekonzentration einen signifikanten Anstieg der Glucoseaufnahme während der Infusion. Im Gegensatz dazu fiel die myocardiale Lactataufnahme ständig (3).

Für den Coronardilatator PIA, der wie Metrifudil ebenfalls ein Adenosinderivat ist, beschrieben S C H A U M A N N et alii einen deutlichen Abfall der nichtveresterten Fettsäuren im Serum (4).

S C H M I D T und Mitarbeiter fanden bei Hunden nach Dosen von 1,5 mg/kg Metrifudil einen signifikanten Abfall der NFS Konzentration im arteriellen Blut (5). K U T S C H A und andere konnten diese Ergebnisse auch bei Menschen bestätigen (6).

H A E R T E L, der Patienten mit coronaren Herzerkrankungen untersuchte, berichtet nach Verabreichung von Metrifudil über einen Anstieg der arteriellen und coronarvenösen Glucosekonzentration (7).

Da sich aus den in der Literatur bekannten Tierexperimenten und den wenigen am menschlichen Herzen vorliegenden Ergebnisse kein klares Bild über die Wirkung von Metrifudil ergibt, ist es, im Hinblick auf die therapeutische Bedeutung der Coronardilatoren, Ziel der vorliegenden Arbeit, den Einfluß von Metrifudil auf den Stoffwechsel des menschlichen Herzen zu prüfen.

Deshalb wurde die Konzentration der Substrate Glucose, Lactat, Pyruvat, NFS und der Ketonkörper im arteriellen und coronarvenösen Blut bestimmt

und untersucht, wie sich die myocardiale Substrataufnahme unter dem Einfluß von Metrifudil verhält und welche Veränderung das Pharmakon im oxydativen Stoffwechsel des menschlichen Herzens bewirkt.

B. M E T H O D I K

I. U N T E R S U C H U N G S G U T

Die Untersuchungen wurden während diagnostischer Herzkatheterisationen an insgesamt 22 stoffwechselgesunden Patienten mit angeborenen Herzerkrankungen durchgeführt. Um unphysiologische Einflüsse auf die Arbeitsweise des Herzmuskels auszuschalten, erhielten die Patienten weder vor noch während der Untersuchungen Beruhigungsmittel oder Narkotika. Der Eingriff selbst wurde unter Lokalanästhesie durchgeführt.

Alle Patienten hatten in den letzten 12 Stunden vor dem Herzkatheter keine Nahrung mehr zu sich genommen, sodaß eine weitgehend konstante Stoffwechsellage angenommen werden kann.

Den Patienten wurde über einen Zeitraum von 5 Minuten 0,1 mg/kg Körpergewicht Metrifudil infundiert.

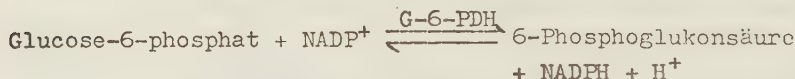
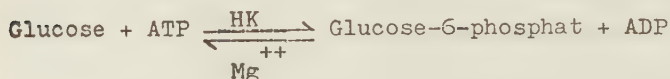
II. B L U T G E W I N N U N G

Bei 16 Patienten wurde vor, sowie 5, 10 und 20 Minuten nach Infusion von 0,1 mg/kg Körpergewicht Metrifudil gleichzeitig aus der Arteria femoralis und dem Sinus coronarius Blut entnommen und die Konzentration von Glucose, Lactat, Pyruvat der nicht veresterten Fettsäuren und die Ketonkörper Acetacetat und β -Hydroxybutyrat bestimmt. Bei weiteren 6 Patienten erfolgten unter gleichen Bedingungen die Messungen vor Infusion sowie nach 10 Minuten.

III. UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Glucosebestimmung

Das Blut wurde sofort nach der Entnahme enteiweißt. Die Bestimmung der Glucose erfolgt mit Hilfe eines optisch-enzymatischen Testes nach folgender Reaktionsgleichung (38):



Hexokinase (HK) phosphoryliert Glucose mit ATP in Anwesenheit von Magnesiumionen zu Glucose-6-phosphat; dieses wird durch Katalyse der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH) zu 6-Phosphoglukonsäure oxydiert, als Wasserstoffakzeptor dient NADP^+ . Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt auf seiten der 6-Phosphoglukonsäure. Als Meßgröße dient die Extinktionszunahme des des reduzierten NADPH, das in stöchiometrischen Verhältnis zur Glucosekonzentration entsteht.

Der mittlere Fehler dieser Methode liegt bei 0,35 %.

Lactatbestimmung

Nach Enteiweißung des Blutes erfolgt die Lactatbestimmung mit Hilfe der Lactat-Dehydrogenase (LDH) (39):



Gemessen wird die Extinktionszunahme des NADH, dessen Bildung der Milchsäurekonzentration direkt proportional ist. Das Gleichgewicht liegt weit auf der Seite

des Lactat. Durch Alkalisierung des Milieus, Überschuß an NAD^+ und Abfangen der gebildeten Brenztraubensäure mit Hydrazin wird es so verschoben, daß Lactat quantitativ in Pyruvat überführt wird.

Die Lactatbestimmung weist einen mittleren Fehler von 0,47 % auf.

Pyruvatbestimmung

Die Bestimmung der Brenztraubensäure erfolgt ebenfalls im sofort enteiweißten Blut mittels eines optisch-enzymatischen Testes (40):



Lactat-Dehydrogenase (LDH) katalysiert die Wasserstoffübertragung von NADH auf Pyruvat. Die Meßgröße ist hierbei die Extinktionsabnahme des NAD^+ . Im sauren Milieu und durch Überschuß von NADH läuft die Reaktion schnell ab und überführt Brenztraubensäure quantitativ in Milchsäure.

Die Methode ist mit einem mittleren Fehler von 1,0 % behaftet.

Nicht veresterte Fettsäuren

Die nicht veresterten Fettsäuren (NFS) werden nach der von D O L E und M E I N E R Z angegebenen Methode bestimmt (41, 42). Sie beruht auf der Extraktion der Lipide in einem Einphasensystem und anschließend dessen Umwandlung in ein Zweiphasensystem. Dabei wird ein Gemisch von Heptan, Isopropylalkohol, Schwefelsäure und Wasser verwendet. Die nicht veres-

terten Fettsäuren werden in der oberen Heptanphase mit Natronlauge titriert, als Indikator dient Thymolblau. Die Fettsäuren ab einer Kettenlänge von 14 C-Atomen werden bei dieser Methode praktisch zu 100 % erfaßt.

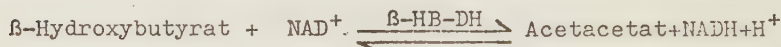
Die Umrechnung der aus dem Plasma extrahierten Fettsäuren erfolgt nach Bestimmung des Hämatokrit mit der Formel:

$$NFS_{\text{Blut}} = \frac{NFS_{\text{Plasma}} \cdot (100 - \text{Hämatokrit})}{100}$$

Die Methode weist einen mittleren Fehler von 0,3 % auf.

β-Hydroxybutyratbestimmung

Die Analyse von β-Hydroxybutyrat erfolgte nach Enteiweißung des Blutes in einem optisch-enzymatischen Test (43):



β-Hydroxybutyrat wird durch NAD^+ unter Katalyse von β-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (β-HB-DH) zu nur 40 % in Acetacetat überführt. Das Gleichgewicht wird durch Alkalisieren des Milieus, einen Überschuß von NAD^+ und Abfangen des Acetacetat als Hydrazon vollständig nach rechts verschoben. Gemessen wird die Extinktionszunahme des entstandenen NADH.

Der mittlere Fehler der Methode liegt bei 0,8 %.

Acetacetatbestimmung

Acetacetat wird nach der Methode von M E L L A N -
B Y und W I L L I A M S O N bestimmt (44):



Um eine nicht enzymatische Decarboxylierung von Acet-
acetat zu vermeiden, wird das Blut sofort enteiweißt.
Bei einem pH von 7,0 und einem Überschuß von NADH wird
Acetacetat durch die B-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase zu
etwa 98 % zu B-Hydroxybutyrat reduziert. Dabei wird
NADH in äquivalenten Mengen zu NAD^+ oxydiert, dessen
Extinktionsabnahme als Meßgröße Verwendung findet.

Der mittlere Fehler der Bestimmung beträgt 1,0 %.

IV. DEFINITION UND BERECHNUNG

Unter myocardialer Aufnahme oder Extraktion versteht
man die Differenz zwischen arterieller und coronar-
venöser Konzentration, unter Abgabe oder Freisetzung
entsprechend die Differenz zwischen coronarvenöser und
arterieller Konzentration.

Die prozentuale Extraktion (Proz. Extr.) einer Sub-
stanz errechnet sich aus der arterio-coronarvenösen
Differenz ($A - V_k$) und der arteriellen Konzentra-
tion (A):

$$\text{Proz. Extr.} = \frac{(A - V_k) \cdot 100}{A} (\%)$$

Die myocardiale Utilisation (Util.) ist das Produkt

aus arterio-coronarvenöser Differenz und Coronardurchblutung (KD):

$$\text{Util.} = \frac{(A - V_k) \cdot KD}{100} \quad (\text{ml}/100\text{g}.\text{min})$$

Der Anteil der einzelnen Substrate am Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels wird durch den Sauerstoffextraktionsquotienten ausgedrückt, der sich nach folgender Formel berechnet:

$$\text{O}_2\text{-Extr.Quot.} = \frac{\text{O}_2\ddot{\text{A}} \cdot (A - V_k)_{\text{Substrat}} \cdot 100}{(A - V_k)_{\text{O}_2}} \quad \%$$

Dabei ist das Sauerstoffäquivalent ($\text{O}_2\ddot{\text{A}}$) diejenige Sauerstoffmenge, die zur vollständigen Oxydation einer Gewichtseinheit eines Substrates benötigt wird.

Für die einzelnen Substrate beträgt das Sauerstoffäquivalent:

1 mg	Glucose	0,75 ml O_2
1 mg	Lactat	0,75 ml O_2
1 mg	Pyruvat	0,64 ml O_2
1 uM	Hydroxybutyrat	0,10 ml O_2
1 uÄ	NFS	0,56 ml O_2
1 uM	Acetacetat	0,095 ml O_2

C. E R G E B N I S S E

I. KOHLENHYDRATE

Glucose

Nach Infusion von Metrifudil läßt sich bei der arteriellen Konzentration ein leichter Anstieg feststellen, der vom Ausgangswert 84 bis 94 zunimmt. Eine ähnliche Tendenz zeigt die coronarvenöse Konzentration, sodaß die AVD, die allerdings anfänglich minimal abfällt und die prozentuale Extraktion im wesentlichen gleich bleiben. Der Sauerstoffextraktionsquotient steigt in den ersten fünf Minuten deutlich, im weiteren Verlauf, sinkt er wieder ab. Die Utilisation weist eine ansteigende Tendenz auf.

Abb. 1

Einfluß von 0,1 mg/kg Metrifudil auf die myocardiale Glucoseaufnahme (Mittelwert $\pm$ S)

Die arterielle und coronarvenöse Konzentration zeigen ansteigende Tendenz. Die AVD sinkt minimal ab. Prozentuale Extraktion und Utilisation steigen über den gesamten Beobachtungszeitraum leicht an. Der Sauerstoffextraktionsquotient ist anfangs stark erhöht, fällt aber dann wieder fast auf den Ausgangswert zurück.

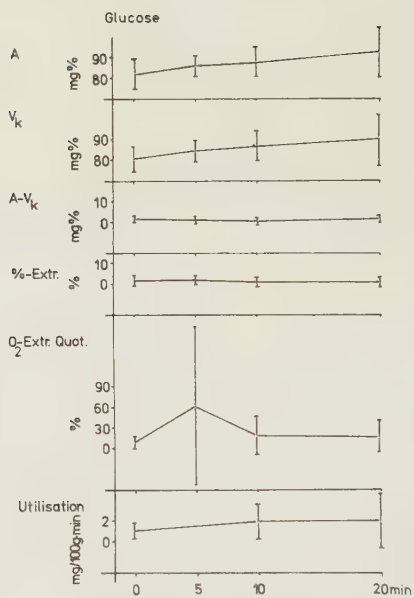


Abb. 1

Lactat

Die arterielle Konzentration bleibt unter Metrifudil unverändert. Die coronarvenöse Konzentration zeigt einen signifikanten Anstieg. Davon abhängig fallen AVD und prozentuale Extraktion entsprechend ab. Die Utilisation und der Sauerstoffextraktionsquotient lassen keine Veränderung erkennen.

Abb. 2

Einfluß von 0,1 mg/kg Metrifudil auf die myocardiale Lactataufnahme (Mittelwert $\pm$ S)

Die arterielle und coronarvenöse Konzentration läßt nur geringe Schwankungen beobachten. Die AVK sinkt anfänglich leicht, ebenso wie die prozentuale Extraktion und der Sauerstoffextraktionsquotient. Die Utilisation steigt minimal an.

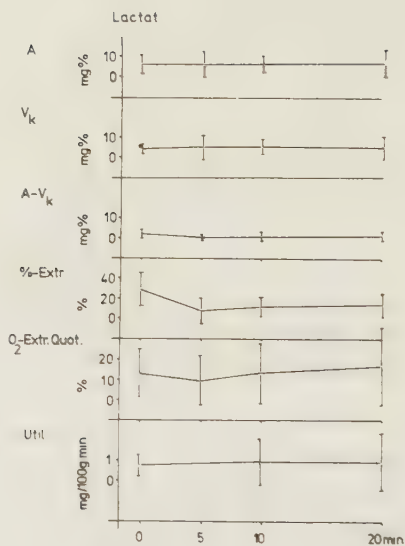


Abb. 2

Pyruvat

Eine Beeinflussung der arteriellen Konzentration ist nicht festzustellen, während der coronarvenöse Pyruvatgehalt leicht sinkt. AVD und prozentuale Extraktion steigen demzufolge minimal an. Auch der Sauerstoffextraktionsquotient und die Utilisation zeigen anfänglich eine Anstiegstendenz. Bei Versuchsende liegen die Werte teilweise wieder unter Ausgangsniveau.

Abb. 3

Einfluß von 0,1 mg/kg Metrifudil auf die myocardiale Pyruvataufnahme (Mittelwert $\pm$ S)

Außer leichten Schwankungen läßt sich bei der arteriellen und coronarvenösen Konzentration keine Änderungen feststellen. Das Gleiche trifft für die abgeleiteten Größen zu.

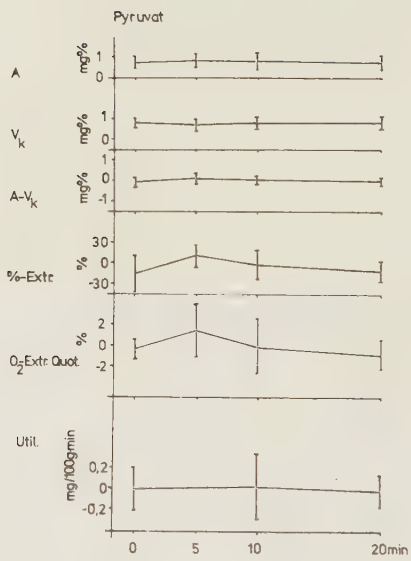


Abb. 3

II. FETTSÄUREN

Nicht veresterte Fettsäuren

Nach Metrifudil läßt sich während der Infusionszeit ein leichter Anstieg der arteriellen Konzentration der NFS beobachten. Nach 5 Minuten tritt ein kontinuierlicher Abfall ein. Dasselbe Bild bietet die coronarvenöse Konzentration. Die AVD fällt in den ersten 5 Minuten leicht und bleibt dann bis Beobachtungsende auf dem gleichen Niveau. Ebenso verhält sich die prozentuale Extraktion. Der Sauerstoffextraktionsquotient steigt initial an. Die Werte fallen aber bereits nach 5 Minuten und befinden sich nach 20 Minuten wieder in Ausgangslage. Die Utilisation zeigt während der ersten 10 Minuten eine ansteigende Tendenz und fällt dann wieder unter die Ausgangswerte.

Abb. 4

Einfluß von 0,1 mg/kg Metrifudil auf die myocardiale NFS-Aufnahme (Mittelwert $\pm$ S)

Arterielle und coronarvenöse Konzentration zeigen gemeinsam einen initialen Anstieg, darauf einen Abfall. Die prozentuale Extraktion hat eine abfallende Tendenz. Der Sauerstoffextraktionsquotient dagegen steigt anfänglich, fällt dann wieder ab. Die Utilisation weist nur geringe Veränderungen auf.

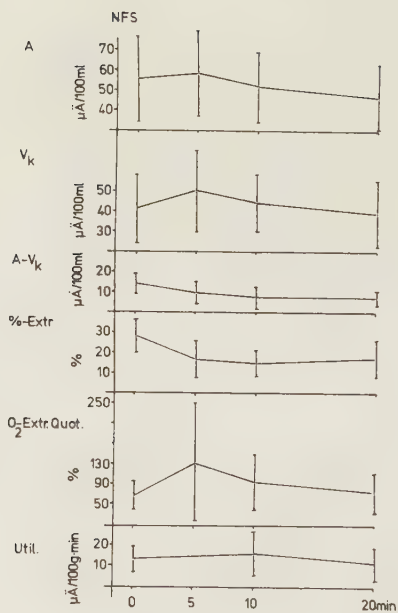


Abb. 4

B - HYDROXYBUTTERSÄURE

Nach Metrifudil zeigt die arterielle Konzentration keine wesentliche Veränderungen. Die coronarvenöse Konzentration weist nur am Beobachtungsanfang eine ansteigende Tendenz auf. Die AVD und die prozentuale Extraktion fallen bei Versuchsbeginn ab. Der Sauerstoffextraktionsquotient bleibt unverändert, während die Utilisation anfänglich ansteigt, nach 10 Minuten aber bereits wieder abfällt.

Abb. 5

Einfluß von 0,1 mg/kg Metrifudil auf die myo-
cardiale B-Hydroxybuttersäureaufnahme
(Mittelwert $\pm$ S)

Nach verabreichung von Metrifudil lassen sich bei zum Teil großen Streuungen kaum Änderungen feststellen. Die prozentuale Extraktion fällt leicht, während Sauerstoffextraktionsquotient und Utilisation eine Anstiegstendenz haben.

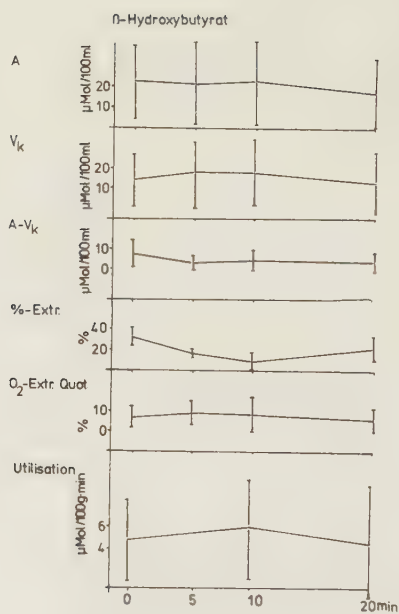


Abb. 5

ACETACETAT

Nach Verabreichung von Metrifudil ändern sich die Werte der arteriellen Konzentration nicht, Die coronarvenöse Konzentration steigt während der ersten 10 Minuten kehrt aber bei Meßende wieder auf das Ausgangsniveau zurück. In Abhängigkeit davon fallen sowohl AVD als auch prozentuale Extraktion leicht. Der Sauerstoffextraktionsquotient bleibt praktisch unverändert, während die Utilisation eine Abfalltendenz aufweist.

Abb. 6

Einfluß von 0,1 mg/kg Metrifudil auf die myocardiale Acetacetataufnahme (Mittelwert $\pm$ S)

Eine deutliche Beeinflussung der arteriellen und coronarvenösen Konzentration ist nicht zu erkennen. Das trifft auch für die myocardiale Aufnahme, die prozentuale Extraktion sowie den Sauerstoffextraktionsquotienten und die Utilisation zu.

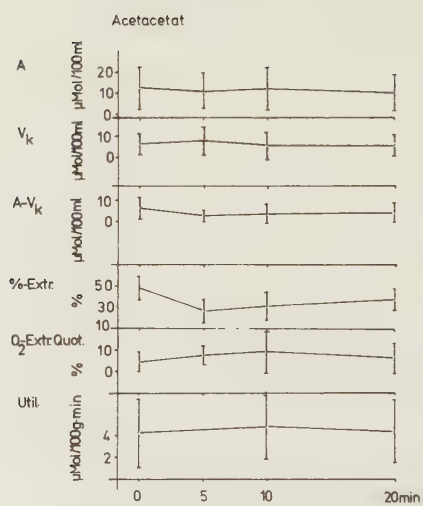


Abb. 6

GESAMTSAUERSTOFFEXTRAKTIONSQUOTIENT

Nach Metrifudil kommt es nach 5 Minuten zu einem Anstieg des Gesamtsauerstoffextraktionsquotienten. An der Erhöhung der Substratausnutzung sind Glucose und die nicht veresterten Fettsäuren maßgeblich beteiligt. Gegen Ende des Beobachtungszeitraums fällt der Gesamtsauerstoffextraktionsquotient etwa auf die Höhe des Ausgangswertes zurück. Eine wesentliche Veränderung der anderen Substrate durch Metrifudil ist nicht festzustellen.

Abb. 7

Einfluß von Metrifudil auf den Anteil der Substrate am Sauerstoffverbrauch des menschlichen Herzens.

Nach Einwirkung des Coronardilatators kommt es auf Grund einer vermehrten Glucose- und NFS - Extraktion zu einem vorübergehenden Anstieg des Gesamtsauerstoffextraktionsquotienten. Gegen Ende des Beobachtungszeitraums wird durch die verminderte Aufnahme der NFS bei noch leicht erhöhter Glucoseextraktion das Ausgangsniveau wieder erreicht.

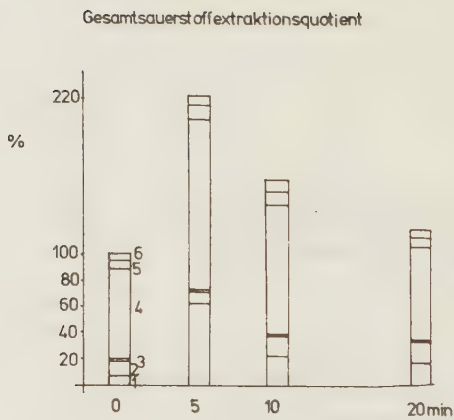


Abb. 7

- 1 Glucose
- 2 Lactat
- 3 Pyruvat

- 4 nicht veresterte Fettsäuren
- 5 β -Hydroxybutyrat
- 6 Acetacetat

D. DISKUSSION

I. KOHLENHYDRATE

In den vorliegenden Untersuchungen ist nach Infusion von 0,1 mg/kg Körpergewicht Metrifudil ein leichter Anstieg des arteriellen und coronarvenösen Glucosegehaltes, des Sauerstoffextraktionsquotienten sowie des myocardialen Verbrauchs zu finden. Ein sicherer Einfluß von Metrifudil auf den Lactat- und Pyruvatstoffwechsel des Herzmuskels ist nicht zu erkennen.

Vergleichbare Untersuchungen über die Wirkung von Metrifudil auf den myocardialen Metabolismus von Glucose, Lactat und Pyruvat liegen bisher weder am Menschen noch am Tier vor.

Die Anstiegstendenz der arteriellen und coronarvenösen Glucosekonzentration kann als direkte Wirkung von Metrifudil angesehen werden, die über eine Aktivierung der Adenylzyklase zur Glucosefreisetzung führen würde. Diese katalysiert die Umwandlung von ATP in das 3',5'-AMP.

Durch dieses Nukleotid wird die Phosphorylase b, die in einer schwach wirksamen bzw. inaktiven Form vorliegt, in die aktive Phosphorylase a umgewandelt. Als notwendiger Phosphordonator fungiert dabei ein weiteres Molekül ATP. Das Phosphorylasesystem spaltet aus Glykogen die endständigen, nicht reduzierbaren Glucosereste ab. Das so freigesetzte Glucose-1-phosphat wird enzymatisch zu Glucose-6-phosphat umlagert und mittels einer spezifischen, in der Leber lokalisierten Phosphatase wird der Phosphatrest abgespalten und die freie Glucose ins Blut abgegeben

Es muß jedoch auch eine Katecholaminwirkung diskutiert werden, da durch den von Metrifudil verursachten Blutdruckabfall das sympathiko - adrenerge System stimuliert wird und es hierdurch ebenfalls zu einer Aktivierung der Adenylzyklase kommen kann (30).

Ein ähnlicher Effekt fand sich bei anderen Coronardilatatoren. Da auch hier ein Blutdruckabfall vorhanden war, läßt sich der beobachtete Blutzuckeranstieg zwanglos mit einer Katecholaminfreisetzung erklären.

Das gefundene Ausmaß der Blutzuckersteigerung stimmt mit Untersuchungen an Patienten mit coronaren Herzerkrankungen überein (7). Auch hier konnte man eine Anstiegstendenz erkennen.

Unterschiede einzelner Patienten im Ausmaß des Glucoseanstiegs lassen sich mit einem individuellen Glykogenvorrat der Leber erklären. Abgesehen von drei Patienten, von denen einer eine sehr niedrige Ausgangslage der Blutglucosekonzentration hatte und zwei, die einen etwas höheren Wert aufwiesen, lag das übrige Untersuchungsgut im normalen Streubereich und zeigt ein recht einheitliches Verhalten.

Trotz einer leichten Abnahme der AVD muß man, auf Grund der stark gestiegenen Durchblutung und des erhöhten Sauerstoffextraktionsquotienten, zumindest anfänglich auf eine vermehrte Glucoseaufnahme durch das Herz schließen.

Die erhöhte Extraktion und auch die Steigerung der Utilisation läßt sich mit einer reaktiven Ausschüttung von Insulin und damit zum vermehrten Einstrom von Glucose in die Zelle erklären.

Aus Ergebnissen von R U D O L P H und Mitarbeitern geht nämlich hervor, daß das Ausmaß der Glucoseextraktion durch das menschliche Herz allein vom Insulingehalt bestimmt wird (8).

Die Berichte T H O R N S dagegen, der, am in situ perfundierten Kaninchenherzen, unter verschiedenen Substraten, bei einer physiologischen Glucosekonzentration von 90 mg %, die günstigsten Ergebnisse erhielt, sprechen dafür, daß die Herzmuskelzelle eine vom Insulin weitgehend unabhängige Permeabilität entwickelt (9).

Aus dem Verhalten des RQ, der, außer bei zwei Patienten, weitgehend unverändert bleibt, muß angenommen werden, daß sich der Anteil der Glucose am oxydativen Stoffwechsel kaum ändert. Wahrscheinlich kommt es, wieder unter Einfluß von Insulin, zur Aktivierung der Glykogensynthase und damit zur Glucosespeicherung im Herzmuskel in Form von Glykogen.

Die vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, daß der myocardiale Lactatstoffwechsel unter Einfluß von Metrifudil nicht wesentlich verändert wird, während es bei Pyruvat, zu Beginn, zu einer leichten Aufnahmeerhöhung kommt. Dies stimmt mit Untersuchungen an Patienten mit coronaren Herzerkrankungen überein (7).

Die arterielle Konzentration des Lactats, deren Ausgangswerte reletiv niedrig liegen, zeigt nur minimale Veränderungen. Der fast fehlende Anstieg steht in einem gewissen Widerspruch zu den bei der Glucose gefundenen Ergebnissen. Es muß angenommen werden, daß die Sympathikusstimulierung und damit die Aktivierung des Phosphorylaseenzymystems, die zur Freisetzung des Substrats aus dem Muskel führen würde, nicht ausreichte.

R A B E R G E R und K R A U P P fanden an Tieren nach Injektion von 0,01 mg/kg Adenosin ein ähnliches Verhalten für Lactat (3).

Bei der coronarvenösen Konzentration liegt ein signifikanter Anstieg vor, der durch die erhöhte Durchblutung erklärt wird. Die AVD fällt demzufolge ab. Es ist jedoch unter Metrifudil im Mittel keine Lactatabgabe zubeobachten.

Von diesem allgemeinem Verhalten weicht nur ein Patient ab. Hier ist nach fünf Minuten eine geringe Lactatabgabe zu erkennen.

Der Herzmuskel ist im Gegensatz zum Skelettmuskel in der Lage, Lactat oxydativ abzubauen.

Während der quergestreifte Muskel seine Energie zum Teil an anaerob gewinnt und Milchsäure abgibt, setzt das Myocard lediglich in der Hypoxie Lactat frei.

Der hier erhobene Befund spricht dafür, daß es auch unter Metrifudil zu einer Glykolyse kommen kann. Diese Reaktion würde mit einer Carboxylierung des Lactats zu Pyruvat eingeleitet (11,12).

R U D O L P H, der bei der Untersuchung des Coronardilatator Hexobendin ähnliche Ergebnisse erhielt, schließt eine direkte Pharmakonwirkung nicht aus.(30).

Es kann jedoch auch an eine indirekte Wirkung von Metrifudil gedacht werden, die sich aus den hämodynamischen Veränderungen ergibt. K R A U P P fand bei Untersuchungen mit langwirksamen Coronardilatoren bei Tieren eine Umkehr der Lactatbilanz. Dieser glykolytische Effekt wurde dann an Hunden, deren Lactatkonzentration durch Lactatdauerinfusion gesteigert worden war, genauer untersucht. Dabei ließ sich wiederum eine Freisetzung von Milchsäure und auch von Glucose durch den Herzmuskel nachweisen. Sowohl die coronardilatatorische, wie auch die glykolytische Wirkung war bei zunehmender metabolischer Acidose verstärkt. Die beobachteten Stoffwechselveränderungen sind analog denen bei Anoxie, wobei es zu einer Aktivierung der Phosphofructokinase kommt. Die Annahme, daß diese Stoffwechselveränderungen über eine Aktivierung der Phosphofructokinase zu stande kommen wird dadurch gestützt, daß sämtliche untersuchten Coronardilatoren eine Abhängigkeit der dilatatorischen Wirkung vom pH zeigten (13).

Dieselbe Abhängigkeit vom pH konnte B R E T S C H N E I - D E R auch für Adenosin finden (14).

Bei Hunden kommt es nach Infusion mit Adenosin ebenfalls zu einem Absinken der arterio-venösen Lactat-Differenz. Hier wird ein durch Adenosin induziertes Anwachsen von ATP angenommen. Aus dem dynamischen Gleichgewicht von ATP und zyklischen 3',5' AMP heraus würde sich ebenfalls eine Vermehrung des 3',5' AMP ergeben, das nun seinerseits die Glykolyse beschleunigt (3).

L U N D H O L M et alii konnten bei Versuchen mit Epinephrin einen grundlegenden Zusammenhang zwischen Glykolyse und Gefäßerweiterung finden (15).

Die prozentuale Extraktion von Lactat zeigt eine abfallende Tendenz und aus der sinkenden Utilisation läßt sich schließen, daß es zu keinem erhöhten Verbrauch kommt.

Das Verhalten des Sauerstoffextraktionsquotienten weist darauf hin, daß der Anteil des Lactats am Sauerstoffverbrauch des Myocards im wesentlichen unverändert bleibt.

Die Ausgangswerte der arteriellen Konzentration von Pyruvat liegen ebenfalls relativ niedrig. Über den ganzen Beobachtungszeitraum ist von einer anfänglichen Anstiegstendenz abgesehen, kein Einfluß von Metrifudil zu erkennen.

Im Gegensatz dazu fand R A B E R G E R nach Infusion von Adenosin bei Hunden einen signifikanten Abfall der arteriellen Pyruvatkonzentration. Da bei diesen Versuchen die arterielle NFS-Konzentration unverändert bleibt, kann man dieses Verhalten der arteriellen Pyruvatkonzentration nicht mit einer gegenseitigen Beeinflussung dieser beiden Substrate im intermediären Stoffwechsel erklären (3).

In Abhängigkeit von einer leicht fallenden coronarvenösen Konzentration steigt die arteriovenöse Differenz minimal an, was in Verbindung mit einem Anstieg der prozentualen Extraktion und einem höheren Anteil am Sauerstoffverbrauch zumindest anfänglich für eine verstärkte Aufnahme des Substrats spricht.

Dies würde in guter Übereinstimmung mit R U D O L F stehen, der fand, daß sich die Aufnahme des Pyruvats nach der Höhe des Angebots richtet (16).

Auch das Verhalten der Utilisation zeigt, daß das durch Zunahme der Myocarddurchblutung vermehrte Angebot zu einem erhöhten Verbrauch führt.

II. FETTSOFFWECHSEL

Unter Metrifudil kann man einen Abfall der arteriellen und coronarvenösen Konzentration für die nicht veresterten Fettsäuren beobachten, dem ein leichter Anstieg während der Infusionszeit vorausgeht. Die myocardiale Extraktion fällt vorübergehend ab. Ein sicherer Einfluß auf den Stoffwechsel der Ketonkörper läßt sich nicht erkennen.

Vergleichbare Untersuchungen über das Verhalten der arteriellen NFS-Konzentration des Menschen nach Verabreichung von Metrifudil, liegen von K U T S C H A und S C H Ä U M A N N vor. Hier kam es zu einer signifikanten Abnahme (6 + 4). Von einem initialen Anstieg wird in keiner der beiden Untersuchungen berichtet.

Bei den vorliegenden Ergebnissen verhalten sich die einzelnen Patienten hinsichtlich des Anstiegs recht unterschiedlich, sodaß es zweifelhaft sein dürfte, hierin eine direkte Wirkung von Metrifudil zusehen.

Die Abgabe der freien Fettsäuren ins Blut erfolgt nach intrazellulärer Hydrolyse der Triglyceride. Als Katalysator wirkt dabei eine hormonempfindliche Triglyceridlipase. Der Aktivierungsmechanismus dieses Enzyms entspricht dem des Phosphorylasesystems, daß zur Freisetzung von Glucose aus Glykogen führt. Mit Hilfe der aktivierten Adenylzyklase entsteht das zyklische 3',5' - AMP, daß die inaktiv vorliegende Lipase in ihre wirksame Form überführt. Die nach Abspaltung einer Fettsäure entstandenen Diglyceride werden durch weitere Lipasen, die nicht hormonabhängig sind, vollständig gespalten (17, 18, 19, 20, 21, 22, 23).

L O C H N E R fand bei Infusionen mit Noradrenalin an Tieren eine stark erhöhte arterielle Konzentration der nicht veresterten Fettsäuren. Somit ließe sich auch hier eine durch hämodynamische Veränderungen (RR abfallend, Frequenz ansteigend) bedingte Wirkung dieses Katecholamins interpretieren (24). Der nachfolgende Abfall, der bei allen Patienten vorhanden ist, senkt die arterielle und coronarvenöse Konzentration der nicht veresterten Fettsäuren erheblich unter ihre Ausgangswerte.

S C H A U M A N N und andere, die das Adenosinderivat PIA prüften und gleichfalls einen Abfall der arteriellen und coronarvenösen Konzentration fanden, konnten bei ihren Untersuchungen eine reflektorische Gegensteuerung durch erhöhte Insulinausschüttung ausschließen. Es wird vermutet, daß der Coronardilatator direkt am Adenylcyclasesystem angreift (4).

Ebenso wie bei Glucose muß man hier, trotz leicht sinkender AVD, wegen der stark gestiegenen Durchblutung und des erhöhten Sauerstoffextraktionsquotienten, anfänglich mit einer vermehrten Aufnahme der freien Fettsäuren rechnen.

R U D O L P H fand, daß die myocardiale Aufnahme der nicht veresterten Fettsäuren vom arteriellen Angebot abhängig ist (25,26,27,28,37,38,39,40,41,42). Diese Abhängigkeit kann hier im Prinzip bestätigt werden. O L S O N et alii dagegen konnten kein Konzentrations-Gleichgewicht für die einzelnen Fettsäuren zwischen Myocard und Plasma finden. Das kann eine Erklärung dafür sein, daß weder der initiale Anstieg der arteriellen NFS-Konzentration noch der darauf folgende Abfall die arterio-coronarvenöse Differenz entscheidend beeinflusst, was gemeinsam mit den Veränderungen der prozentualen Extraktion verdeutlicht, daß die Aufnahme der Fettsäuren nicht allein vom arteriellen Angebot abhängt, sondern, daß noch andere Transportmechanismen eine Rolle spielen (29).

Der Anteil der nicht veresterten Fettsäuren am Sauerstoffverbrauch steigt anfänglich stark an. Das Verhalten der einzelnen Patienten ist hier ziemlich einheitlich. Es steht damit in guter Beziehung zum initialen Anstieg der arteriellen Konzentration, genau wie das spätere Absinken mit dem verminderten arteriellen Angebot erklärt werden kann.

Die Utilisation, die im Mittel ansteigt, zeigt einen durch die erhöhte Coronardurchblutung bedingten stärkeren Verbrauch der NFS. Die für die einzelnen Patienten gefundenen Werte sind aber sehr unterschiedlich, sodaß es schwer fällt eine Beziehung zwischen Pharmakon und Wirkung herzustellen.

Bei den vorliegenden Befunden zeigt sich, daß die arterielle und coronarvenöse Konzentration der Ketonkörper keine sicheren Änderungen erfährt. Vergleichbare Untersuchungen am Menschen oder Tierversuche liegen nicht vor. H A E R T E L fand bei Patienten mit coronaren Herzerkrankungen auch keine Veränderungen, die auf eine Wirkung von Metrifudil hinweisen würden (7).

Da die arterielle Konzentration fast unverändert bleibt und die coronarvenöse auf Grund der erhöhten Coronardurchblutung leicht ansteigt, scheint sich eine adrenerg ausgelöste Ketogenese, die über eine Aktivierung der Adenylcyclase und des cyklischen 3',5' AMP führen würde, bei Acetacetat und β -Hydroxybuttersäure, wenn überhaupt, nur unerheblich auszuwirken. Auch A S H M O R E S Theorie, daß eine Stimulierung der Ketogenese durch einen Anstieg der NFS erfolgt, kann nach den vorliegenden Ergebnissen nicht bestätigt werden (31,32).

Die Ketonkörper entstehen durch enzymatische Kon-

densation von drei Molekülen Acetyl-CoA in der Leber, wobei das für die Verstoffwechslung der Fettsäuren so wichtige Coenzym A wiedergewonnen wird. Das entstandene Acetacetat wird in der Leber nicht abgebaut; vor der Abgabe in das Blut kann lediglich noch eine Reduktion zu β -Hydroxybutyrat erfolgen (33, 34).

Die Abhängigkeit der myocardialen Extraktion von der arteriellen Konzentration zeigt unter Einfluß von Metrifudil keine nennenswerten Änderungen. Der initiale Abfall, ist auf das leichte Ansteigen der coronarvenösen Konzentration zurückzuführen. Vielleicht liegt hier noch eine gegenseitige Beeinflussung der Substrate des Fettsäurestoffwechsel vor, da während derselben Zeitspanne die Konzentration der nicht veresterten Fettsäuren ansteigt. Allerdings sind die Veränderungen nur gering.

Die prozentuale Extraktion von Acetacetat und β -Hydroxybuttersäure ist nur wenig verändert, was sich mit Schwankungen der AVD erklären läßt.

Nach R U D O L P H werden die Ketonkörper vom Myocard zur Energiegewinnung herangezogen (34, 35).

Der Anteil der beiden Ketonkörper am Sauerstoffverbrauch ist verhältnismäßig gering. Während der gesamten Untersuchungsdauer bleibt der Sauerstoffextraktionsquotient praktisch unbeeinflußt.

Der Verbrauch im Mittel stieg an, was durch die erhöhte Coronardurchblutung erklärt wird.

Aber auch bei der Utilisation der Ketonkörper verhalten sich die einzelnen Patienten uneinheitlich.

Man kann abschließend sagen, daß die normale Aufnahme der Ketonkörper durch das Myocard und ihr Abbau, der unter Übertragung von CoA auf Acetacetat eingeleitet wird, was dann als Acetyl-Coenzym A in den Tricarbonsäurecyclus aufgenommen wird, durch Metrifudil ohne faßbare Beeinflussung bleibt.

III. GESAMTSAUERSTOFFEXTRAKTIONSQUOTIENT

Die Ergebnisse des Gesamtsauerstoffextraktionsquotienten zeigen, daß während der Untersuchungen mit Metrifudil anfänglich mehr Substrate aufgenommen werden, als Sauerstoff zur Oxydation zur Verfügung steht.

Die Hauptursache dieser Steigerung, die nach fünf Minuten ihr Maximum hat, ist in einer starken Erhöhung des Gesamtsauerstoffextraktionsquotienten der Glucose und der nicht veresterten Fettsäuren zu sehen, während sich die Werte der übrigen Substrate nur unwesentlich ändern.

Da nach zehn Minuten das Ausgangsniveau fast wieder erreicht ist - nur Glucose ist gegenüber Meßbeginn noch erhöht - scheinen im oxydativen Stoffwechsel des Herzens keine tiefgreifenden Veränderungen in der Substratzusammensetzung einzutreten. Lediglich ein bei einigen Patienten gesteigerter respiratorischer Quotient deutet hier auf eine Verschiebung der Substratausnutzung zu den Kohlenhydraten hin (36).

Durch die Erhöhung des Gesamtsauerstoffextraktionsquotient kommt zum Ausdruck, daß unter Metrifudil nicht alle aufgenommenen Substrate oxydativ abgebaut werden. Für Glucose könnte man eine Speicherung diskutieren, während bei den nicht veresterten Fettsäuren an eine Verwendung Triglyceridsynthese gedacht werden kann. B I N G vermutet bei einer Betrachtung des Herzstoffwechsels, daß die vermehrt aufgenommenen nicht veresterten Fettsäuren teilweise durch die myocardialen Lymphgefäße wieder abtransportiert werden (37).

E. ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung von 0,1 mg/kg Körpergewicht Metrifudil auf den Substratstoffwechsel des menschlichen Herzens wurde an insgesamt 22 stoffwechselgesunden Patienten mit angeborenen oder erworbenen Herzfehlern im Rahmen diagnostischer Herzkatheterisationen untersucht.

Dabei wurden sowohl vor Infusion von Metrifudil, wie auch nach 5, 10 und 20 Minuten die arterielle und coronarvenöse Konzentration von Glucose, Lactat, Pyruvat, NFS und der Ketonkörper β -Hydroxybutyrat und Acetacetat enzymatisch bestimmt.

Der Anstieg der arteriellen und coronarvenösen Glucosekonzentration ist möglicherweise als Wirkung von Metrifudil anzusehen. Die myocardiale Aufnahme ist wegen des, durch die verstärkte Durchblutung, vermehrten Angebots, leicht erhöht. Auch der Sauerstoffextraktionsquotient und die Utilisation steigen auf Grund der veränderten Hämodynamik an.

Der myocardiale Stoffwechsel von Lactat erfährt durch Metrifudil keine sicheren Veränderungen. Die arterielle Konzentration bleibt gleich. Die AVD fällt auf Grund der anfänglichen coronarvenösen Zunahme ebenso wie die prozentuale Extraktion. Auch der Sauerstoffextraktionsquotient zeigt während der ersten 5 Minuten eine abfallende Tendenz. Der leichte Anstieg der Utilisation erklärt sich aus der Durchblutungszunahme.

Die arterielle Konzentration von Pyruvat steigt in den ersten 5 Minuten leicht an, während die coronarvenöse Konzentration in derselben Zeit sinkt. Hieraus ergibt sich eine Anstiegtendenz der AVD, was auf eine anfängliche Mehraufnahme durch das Myocard schließen läßt. Sauerstoffextraktionsquotient, prozentuale Extraktion und Utilisation lassen während der ersten 5 Minuten ebenfalls einen Anstieg erkennen.

Die arterielle und coronarvenöse Konzentration der NFS zeigt gegen Ende des Beobachtungszeitraums (nach 20 Minuten) einen Abfall, dem während der ersten Minuten ein Anstieg voraus geht. Die Zunahme dürfte als Katecholamineffekt aufzufassen sein. Im nachfolgenden Abfall wird eine antilipolytische Wirkung von Metrifudil gesehen. Die prozentuale Extraktion zeigt ein der AVD ähnliches Verhalten. Nach 10 Minuten erhält man eine leicht ansteigende Tendenz des Verbrauchs.

Ein Einfluß von Metrifudil auf den myocardialen Stoffwechsel der beiden Ketonkörper β -Hydroxybutyrat und Acetacetat ist nicht zu erkennen.

Während der Infusion von Metrifudil läßt sich ein überschießender Gesamtsauerstoffextraktionsquotient nachweisen, der durch eine vermehrte Extraktion von Glucose und den nicht veresterten Fettsäuren bedingt ist. Nach 10 Minuten nimmt der Anteil der Fettsäuren am Sauerstoffverbrauch ab, sodaß der Gesamtsauerstoffextraktionsquotient bei noch leicht erhöhter Glucoseextraktion fast wieder das Ausgangsniveau erreicht. Aus dem Verlauf des respiratorischen Quotienten ist aber zu ersehen, daß es nur bei einigen Patienten möglicherweise zu einer Verschiebung des oxydativen Stoffwechsels in Richtung der Kohlenhydrate kommt; bei den anderen wird die zusätzlich aufgenommene Glucose wahrscheinlich gespeichert.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Hensel, et al.: Arzneimittelforschung 22, Nr. 4 (1972)
2. Schmitt,G.,Winter, R., Müller,U.St., Hauss,W.H.: Arzneimittelforschung 22, Nr. 4 (1972)
3. Raberger,G.,Kraupp, O., Stühlinger,W., Nell,G., Chirik-djian,J.J.: The effects of an intracoronary Infusion of Adenosin on Cardiac Performance, Blood Supply and Myocardial Metabolism in Dogs
4. Schaumann, E., Schlierf,G.,Pfleiderer,Th., Weber, E.: Arzneimittelforschung 22, Nr. 3 (1972)
5. Schmidt,F.H., v. Dahl,K.: Persönliche Mitteilungen unveröffentlicht
6. Kutscha,W.: Persönliche Mitteilungen unveröffentlicht
7. Haertel,H.: Inauguraldissertation
8. Rudolph,W., Hauer, G., Dietze,G.: Stoffwechsel des menschl. Herzens unter Einfluß von Insulin
Klin. Wschr.47:814(1969)
9. Thorn,: Arzneimittelforschung 16. Jahrgang, 189
Herzstoffwechsel unter verschiedenen physiologischen, pharmakologischen und pathologischen Bedingungen

11. Kraupp, Wolner, Adler-Kastner, Tuisl, Ploszczanski: Arzneimittelforschung 15, 1187 (1966)
12. Kraupp, Wolner, Adler-Kastner, Chirkdjian, Ploszczanski, Tuisl: Arzneimittelforschung 16, 692, (1966)
13. Kraupp, O.: Arzneimittelforschung 16. Jahrgang, 193.
14. Bretschneider: Arzneimittelforschung 16. Jahrgang, 193.
15. Lundholm, L.: Acta physiol. scand. 38, 237-254, (1957)
16. Rudolph, W., Bernsmeier, A.: Durchblutung und Substratversorgung des menschlichen Herzens. Med. Wsch. 104:46 (1962)
17. Ashmore, J., Bews- Effect of glucagon on activation of hepatic lipase (Abstr.) Diabetes 15:517 (1966)
18. Claycomb, W.C.: Effect of glucagon, adenosine-3',5'-monophosphate and theophylline on FFA release by rat liver slices and tissue levels of coenzyme-A-esters
19. Grande, F., Prigge, Glucagon infusion, plasma free fatty acid, and triglycerides, blood sugar, and liver lipids in birds Am. J. Physiol. 218:1406 (1970)

20. Lefebvre, P.: The physiological effect
of glucagon on fat mobili-
sation (Abstr.)
Diabetes 15:917 (1966)
21. Lefebvre, P., Glucagon et metabolisme du
Luyckx, A.: tissu adipeux
J. Ann. Diabet. l'Hotel-Dieu.
Editions Medicales Flammarion.
Paris (1967)
22. Weinges, K.F.: Glucagon
Biochemie u. Klinik, G. Thieme
Verlag, Stuttgart (1968)
23. Whitty, A.J., Effect of glucagon on serum
Shima, K., Tru- FFA in normal and depancrea-
bow, M., Foa, P.P.: tized dogs
Fed. Proc. 26:257 (1967)
24. Lochner, W.: Zeitschrift für Kreislauf-
forschung
(54), 103, (1965)
25. Ballard, F.B., Dan- Myocardial metabolism of
forth, W.H., Naegle, fatty acids
S., Bing, R.J.: J. Clin. Invest. 39:717 (1960)
26. Bernsmeier, A., Myocardstoffwechsel
Rudolph, W.: Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.forsch.
27:59 (1960)
27. Bernsmeier, A. Koronardurchblutung, Sauer-
Rudolph, W.: stoffverbrauch und Substrat-
versorgung des menschlichen
Herzens
Forum cardiol. 5:6 (1962)
28. Bernsmeier, A., Neue Ergebnisse über Durch-
Rudolph, W.: blutung und Substratversor-
gung des menschlichen Herzens
Mü. Med. Wschr. 104:46 (1962)

29. Olson, R.E.,
Hoeschen, R.J.: Utilisation of endogenous lipid by isolated rat heart
Biochem.J. 103:796 (1967)
30. Rudolph, W.,
Marko, I.: Arzneimittelforschung 20
1190 - 1198 (1970)
31. Ashmore, J.,
Bewsher, P.D.,
Kilsheimer, G.S.: Effect of glucagon on activation of hepatic lipase (Abstr.)
Diabetes 15:517 (1966)
32. Exton, J.H.,
Corbin, J.G.: Differential effects of fatty acids and glucagon on gluconeogenesis and ketogenesis
Fed. Proc. 28:411 (1969)
33. Engel, F.L.: The influence of the endocrine glands on fatty acid and ketone body metabolism
Arch.Int.Med. 100:18 (1957)
34. Rudolph, W., Maas, D.,
Richter, J., Hasinger, F., Hofmann, H.,
Dohrn, P.: Über die Bedeutung von Acetacetat und β -Hydroxybutyrat im Stoffwechsel des menschlichen Herzens
Klin.Wschr. 43:445 (1965)
35. Bing, R.J.: Cardiac metabolism
Physiol. Rev. 45:171 (1965)
36. Hammerschmidt, D.: Inauguraldissertation
37. Bing, R.J.: Verhandlungen der med.Gesellschaft 148, (1962)
38. Slein, M.W.: D-Glukose-Bestimmung mit Hexokinase und Glukose-Phosphat-Dehydrogenase
Methoden der enzymatischen Analyse, Weinheim s.117 (1962)

39. Hohorst, H.J.: L-(+)-Laktatbestimmung mit Laktatdehydrogenase und DPN Methoden der enzymatischen Analyse, Weinheim, S. 266 (1962)
40. Bücher, Th., Pyruvat
Czock, R., Lam- Methoden der enzymatischen
precht, W., Latzko, E: Analyse,
Weinheim, S. 233 (1962)
41. Dole, V.P.: A relation between NEFA in plasma and the metabolism of glucose
J. Clin. Invest. 35:150 (1956)
42. Dole, V.P., Microdetermination of long-chain fatty acids in plasma and tissue
Meinertz, H.: J. Biol. Chem. 235:2595 (1960)
43. Williamson, D.M., D-(-)- β -Hydroxybutyrat
Mellanby, J.: Methoden der enzymatischen Analyse, Weinheim S. 459 (1962)
44. Mellanby, J. Acetacetat
Williamson, D.M.: Methoden der enzymatischen Analyse, Weinheim, S. 454 (1962)
45. Bernsmeier, A., Die Fettsäuren im Stoffwechsel des Herzmuskels
Rudolph, W.: Dtsch. Med. Wschr. 90:743 (1965)
46. Evans, J.R., Opie, Metabolism of palmitate acid
L.H., Shipp, J.L.: in the perfused rat heart
Am. J. Physiol. 205:971 (1963)
47. Hirche, H.J., Änderung der Substrataufnahme
Röhner, G.: des Herzmuskels bei induzierter Änderung der arteriellen Substratkonzentration
Pflügers Arch. 278:408 (1963)

48. Keul, J., Krauss, H., Overbeck, W., Doll, E., Fleer, U.:
Beziehung zwischen arterieller Substratkonzentration und arterio-venöser Differenz bei keine Arbeit leistenden menschlichen Herzen
Klin. Wschr. 42:898 (1964)
49. Rudolph, W.:
Untersuchungen über die Substratversorgung des menschlichen Herzens unter besonderer Berücksichtigung hormoneller Einflüsse
Habil. Schrift München (1962)
50. Rudolph, W.
Hauer, G.:
Der Stoffwechsel des menschlichen Herzens unter Einfluß von Insulin
III. Untersuchungen über die myocardiale Aufnahme der nicht veresterten Fettsäuren, Ketonkörper und Aminosäuren
Klin. Wschr. 48:154 (1970)

L e b e n s . l a u f

=====

Als Sohn des Angestellten Curt H a r m s und seiner Ehefrau Margarete H a r m s, geb. Schwietz, wurde ich am 17. April 1943 in Beuthen Oberschlesien geboren.

Nach vier Jahren Volksschule wechselte ich aufs Gymnasium über, das ich 1969 mit dem Abitur beendete.

Im Jahr 1969 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität München. 1972 machte ich das Physikum. 1973 nahm ich meine Dissertation bei Professor R u d o l f auf. 1975 schloß ich das Studium mit dem Staatsexamen ab.

